

船井情報科学振興財団 留学報告書

Stanford University
School of Medicine
[Biomedical Informatics Ph.D. program](#)
[谷川洋介](#)

2020年6月26日



2019/20 の冬は、タホ湖などでスキーを楽しみました。その後、生活は一変しましたが、社会情勢が早期に回復することを願い、自身で取り組めることを、できる限り頑張ります。

歴史的な2020年に生きる

2020年前期は、新型コロナウイルス感染症パンデミックの幕開け、Black Lives Matter 運動など、歴史的な出来事が重なる事態となりました。多くの命が失われていること、経済的な打撃が広範囲に広がっていること、見るに堪えないショッキングな映像がニュースなどで流れることが常態化していること等に、大変驚いています。また、「平常」であった時から、このような混沌とした社会情勢や生活となるまで、あっという間であったことにも衝撃を受けました。大小さまざまな影響が、社会のあちこちに波及するなかで、私自身は、安全な場所に居ながら留学生生活を継続できています。様々なご支援に感謝し、研究生活の様子を報告します。



© Yosuke Tanigawa 2020

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。
ただし、写真や図表はこの限りではありません。

研究活動ハイライト (1) 緑内障のリスクを低下させる遺伝子変異の報告した論文

PLOS GENETICS

RESEARCH ARTICLE

Rare protein-altering variants in *ANGPTL7* lower intraocular pressure and protect against glaucoma

Yosuke Tanigawa¹, Michael Wainberg¹, Juha Karjalainen^{2,3,4}, Tuomo Kiiskinen^{4,5}, Guhan Venkataraman¹, Susanna Lemmelä^{4,5}, Joni A. Turunen^{6,7}, Robert R. Graham⁸, Aki S. Havulinna^{4,5}, Markus Perola⁵, Aarno Palotie^{2,3,4}, FinnGen¹, Mark J. Daly^{2,3,4}, Manuel A. Rivas¹

大学院に来て2本目となる、第一著者の論文が [PLOS Genetics](#) 誌に出版されました。以前、[2019年6月の留学報告書](#)にて論文の投稿を報告させていただいたものが無事に出版となったものです。下記に内容を紹介します。

緑内障という失明にもつながる眼の病気があり、世界中に7000万人以上の患者さんがいます。[日本眼科学会のウェブサイト](#)によると、日本における失明原因の第一位は緑内障で、また「40歳以上の日本人には、20人に1人の割合で緑内障の患者さんがいるということになります」そうです。この病気に関わるリスク要因のひとつとして、眼圧（眼球内を循環している液体により生じる圧力）が知られています。眼圧が高くなりすぎると、視神経を圧迫してダメージが加えられ、緑内障を発症するリスクがあるということです。これまで、緑内障の発症リスクや、眼圧に影響をあたえる遺伝子変異はいくつも調べられていましたが、遺伝子の変異を持つ・持たないことによって変化する発症リスク・眼圧の変化量（効果量）は小さく、遺伝的な研究が臨床応用に与える影響は明らかではありませんでした。

我々の研究チーム（スタンフォード大学とヘルシンキ大学などの国際共同研究です）で、英国とフィンランドの合計50万人以上のヨーロッパ人の遺伝学的なデータを用いて「稀なタンパク質を変化させる」はたらきを持ち、眼圧にも影響を与える遺伝子変異を探索した結果、*ANGPTL7* という遺伝子上の変異を発見しました。両国の1万人以上の緑内障患者のデータを健常者のデータと比べた解析から、*ANGPTL7* 上で発見された遺伝子変異は、緑内障のリスクを低下させるはたらきがあることがわかりました。なかには、**緑内障のリスクを34%も低下させる**ものも見つかっています。この遺伝子変異のはたらきを真似するものが、薬の候補となる可能性を示唆しています。

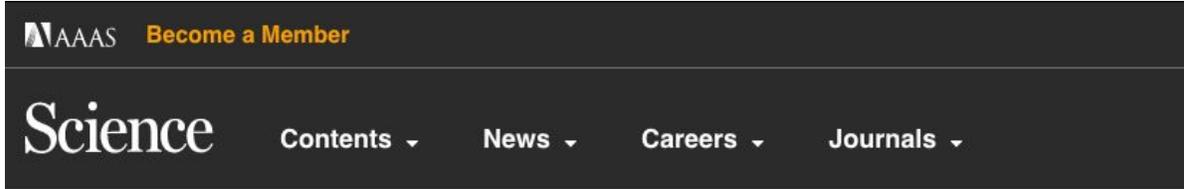
解析に用いた英国やフィンランドのデータセットは、バイオバンク型コホート研究と呼ばれる大人数の追跡調査によるもので、緑内障以外のデータも含まれています。これらの網羅的な情報を解析し、*ANGPTL7* の遺伝子変異が、緑内障以外に影響を与えていないか調べましたが、統計的に有意な相関は確認されませんでした。これは、*ANGPTL7* をターゲットとした創薬が、安全なアプローチである可能性を示唆しています。



© Yosuke Tanigawa 2020

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。

ただし、写真や図表はこの限りではありません。



MEDICAL GENETICS

Genetic variant takes the pressure off

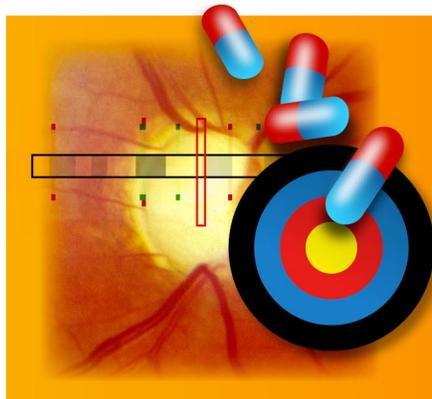
Paula A. Kiberstis

The identification of rare genetic variants that protect carriers from a specific disease can provide a launch point for studies of disease biology and therapy. In a search for genes that affect the risk of developing the common eye disease glaucoma, Tanigawa *et al.* examined data from more than 500,000 individuals represented in UK and Finnish biobanks. They found that missense and nonsense variants in *ANGPTL7*, the gene encoding angiopoietin-related protein 7, which is a member of a protein family implicated in angiogenesis, were associated with lower intraocular pressure and reduced risk of glaucoma, including a variant that reduced risk by 34%. Consistent with a role in glaucoma, *ANGPTL7* is expressed in the trabecular meshwork, a tissue that drains fluid (aqueous humor) from the eye.

PLOS Genet. **16**, e1008682 (2020).

この論文は、前述のようにPLOS Genetics という学術誌にて出版されたのですが、その後 [Science 誌の Editor's choice にて紹介される](#) という栄誉に恵まれました。指導教員が Slack で「Editor's choice に載っている」と真夜中近くに教えてくれたのですが、疲れていたせいか無反応のまま寝てしまい、翌朝になってスクリーンショットを見せてもらえるまで、にわかには信じられなかったことを覚えています。

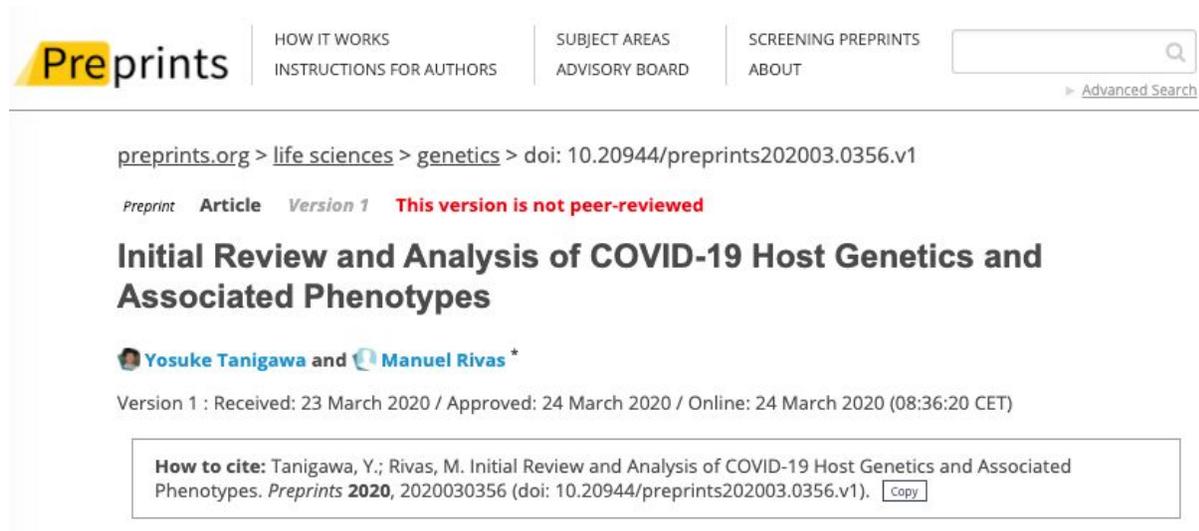
私は遺伝学の専門家であり、創薬や眼科医療の現場についてはあかるくないのですが、今後、*ANGPTL7* をターゲットとした治療薬の開発が行われるか、見守りたいと思います。またこのような大規模な研究を可能なものとしてくださった、イギリスとフィンランドのコホート調査の参加者や、それを整理してデータ提供してくださっている研究機関、共著者や指導教官に感謝しています。



© Yosuke Tanigawa 2020

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。ただし、写真や図表はこの限りではありません。

研究活動ハイライト (2) COVID-19 の感受性に関わるヒト遺伝学



Preprints

HOW IT WORKS
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

SUBJECT AREAS
ADVISORY BOARD

SCREENING PREPRINTS
ABOUT

preprints.org > life sciences > genetics > doi: 10.20944/preprints202003.0356.v1

Preprint Article Version 1 **This version is not peer-reviewed**

Initial Review and Analysis of COVID-19 Host Genetics and Associated Phenotypes

Yosuke Tanigawa and Manuel Rivas *

Version 1 : Received: 23 March 2020 / Approved: 24 March 2020 / Online: 24 March 2020 (08:36:20 CET)

How to cite: Tanigawa, Y.; Rivas, M. Initial Review and Analysis of COVID-19 Host Genetics and Associated Phenotypes. *Preprints* 2020, 2020030356 (doi: 10.20944/preprints202003.0356.v1). [Copy](#)

みなさまご承知おきの通り、新型コロナウイルスの感染拡大は、世界的なパンデミックをもたらしました。全世界的な研究体制が整うなかで、私の研究分野である人類遺伝学のコミュニティからも、The COVID-19 host genetics initiative (<https://www.covid19hg.org/>) や、The COVID Human Genetic Effort (<https://www.covidhge.com/>) など、COVID-19 関連の国際共同研究プロジェクトがいくつか発足しました。これらは、ウイルスの宿主（ホスト）となるヒトの遺伝的な要因に注目し、感染症の感受性や重症化に関わるものがあるのか、また、それらがあるとすればどのようなものか、などについて調べるものです。人類遺伝学の中でも、細かい専門分野の細分化があり、ふたつの共同研究プロジェクトは相互補完的な役割を担っていると思います。私が所属する Rivas Lab も、COVID-19 関連のプロジェクトを進行中で、The COVID-19 host genetics initiative に参加しています。The COVID Human Genetic Effort のほうの様子は、[2018年度奨学生の大岸誠人さんの留学レポート](#)にも出ているようです。

これの関連で、3月末に COVID-19 のヒト遺伝学に活用可能なデータセットの整備を行い、[プレプリントを一本書きました](#)。研究コミュニティ内でのデータ共有などを促進することが目的ですし、研究者間の査読を経ていない内容ですので、細かい内容についてここで宣伝することは控えたいと思います（[生活の様子](#)の内容もあわせて御覧ください）。これら、人類遺伝学コミュニティの COVID-19 に関する挑戦については、たとえば [Science 誌のニュース記事](#)などにまとまっています。我々のプレプリントについても軽く言及されました。

数週間に一度、The COVID-19 host genetics initiative のテレビ会議（参加者は毎回200人ほどになります）が、米国西海岸時刻で朝6時から行われるため、日頃から生活リズムを整えるよう取り組んでいます。世界的な大規模感染がいつ収束に向かうのか、見通せない状況が続きますが、基礎研究に貢献できる範囲で、過度に楽観も悲観もせず、粛々と取り組みたいと思います。



© Yosuke Tanigawa 2020

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。

ただし、写真や図表はこの限りではありません。

研究の成果物

いくつか**研究活動ハイライト**としてすでに取り上げましたが、2019年の11月の留学報告書の提出以降、下記のリストにあるような論文やプレプリントが出版・公開となりました。歴史的な出来事が重なる2020年において、安全面や金銭面の大きな心配をせずに生活をできていること、同僚や友人からさまざまな支えを得られていることに深く感謝しています。

論文（主著）

- **Y. Tanigawa**, M. Wainberg, J. Karjalainen, T. Kiiskinen, G. Venkataraman, S. Lemmelä, J. A. Turunen, R. R. Graham, A. S. Havulinna, M. Perola, A. Palotie, FinnGen, M. J. Daly, M. A. Rivas, Rare protein-altering variants in ANGPTL7 lower intraocular pressure and protect against glaucoma. PLOS Genetics. 16, e1008682 (2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008682>
 - プレスリリース（英文）<https://www.finngen.fi/en/node/97>

論文（共著）

- C. DeBoever, **Y. Tanigawa**, M. Aguirre, G. McInnes, A. Lavertu, M. A. Rivas, Assessing Digital Phenotyping to Enhance Genetic Studies of Human Diseases. The American Journal of Human Genetics. 106, 611-622 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.03.007>

プレプリント（主著）これは専門家により査読されていないことに注意してください

- **Y. Tanigawa**, M. Rivas, Initial Review and Analysis of COVID-19 Host Genetics and Associated Phenotypes (2020). <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0356.v1>

プレプリント（共著）これらは専門家により査読されていないことに注意してください

- J. Qian, **Y. Tanigawa**, R. Li, R. Tibshirani, M. A. Rivas, T. Hastie, Large-Scale Sparse Regression for Multiple Responses with Applications to UK Biobank. bioRxiv, 2020.05.30.125252 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.05.30.125252>
- G. R. Venkataraman, J. E. Olivieri, C. DeBoever, **Y. Tanigawa**, J. M. Justesen, M. A. Rivas, Pervasive additive and non-additive effects within the HLA region contribute to disease risk in the UK Biobank. bioRxiv, 2020.05.28.119669 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.119669>
- A. Cordova-Palomera, C. Tcheandjieu, J. Fries, P. Varma, V. Chen, M. Fiterau, K. Xiao, H. Tejada, B. Keavney, H. Cordell, **Y. Tanigawa**, G. Venkataraman, M. Rivas, C. Re, E. Ashley, J. R. Priest, Cardiac imaging of aortic valve area from 26,142 UK Biobank participants reveal novel genetic associations and shared genetic comorbidity with multiple disease phenotypes. medRxiv, 2020.04.09.20060012 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20060012>
- R. Li, C. Chang, J. M. Justesen, **Y. Tanigawa**, J. Qian, T. Hastie, M. A. Rivas, R. J. Tibshirani, Fast Lasso method for Large-scale and Ultrahigh-dimensional Cox Model with applications to UK Biobank. bioRxiv, 2020.01.20.913194 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.01.20.913194>
- C. DeBoever, A. J. Venkatakrishnan, J. M. Paggi, F. M. Heydenreich, S.-A. Laurin, M. Masureel, **Y. Tanigawa**, G. Venkataraman, M. Bouvier, R. Dror, M. A. Rivas, Medical relevance of common protein-altering variants in GPCR genes across 337,205 individuals in the UK Biobank study. bioRxiv, 2019.12.13.876250 (2019). <https://doi.org/10.1101/2019.12.13.876250>



© Yosuke Tanigawa 2020

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)で提供されています。ただし、写真や図表はこの限りではありません。

生活の様子

この半年間は本当にいろいろなことがあり、何から記せば良いのか正直わからないです。まず、私の在宅研究生活は3月上旬から始まり、大学に足を踏み入れなくなってからおおよそ100日になりました。当時は、冬学期の終わり（スタンフォード大学は4学期制）で、TAをしていた授業などに影響がありました。私の研究はコンピュータ上で完結しているため、在宅研究となったことでの影響は少ない方でした。現在は、Slack や Zoom などを活用してコミュニケーションをとりながら、研究を継続しています。在宅になったことによる生活スタイルの変化や、社会情勢の影響もあり、研究テーマに直接関連しないことについて、自分なりに調べて勉強したり、考えたりする機会が増えました。とくに、科学コミュニケーションについて考えることが多かったように感じるため、それについて報告したいと思います。

新型コロナウイルス感染症に関して、世界中の研究者が研究を行い、論文やプレプリント（専門家同士の査読を経ていない論文の草稿）を公開するようになりました。このような学術界の力強い反応を頼もしく感じる一方、医療・疫学・科学・技術の諸情報を、適切に伝えるコミュニケーション技術の重要性が増しているように思います。とくに、欧米諸国で患者数・死者数が急上昇しはじめた3-4月ごろは、感染の広がり方について多くの人が関心を持っており公衆衛生学やウイルス学などの専門家による報告に加えて、さまざまな分野の専門家からの「研究成果」が公表されるようになりました。この状況は、研究倫理にかかわるいくつかの重要な問題を提起したように思います。たとえば、専門教育を受けていない（分野外の）諸問題に関して、自分自身の研究経験をもとにしたシンプルなアナロジーで、言説を発表することに伴うインパクトやリスクはどの程度認識されていたのでしょうか。またマス・メディアなどに専門家同士の査読を受けていないプレプリントの情報を「最新の研究成果」として喧伝することは適切な行為といえるのでしょうか。

留学先の大学からも、新型コロナウイルス感染症に関わる数多くの研究成果が発表されました。私もウイルス学とは離れた「人類遺伝学」という分野の研究者の立場から、プレプリントを書いたということは、先の研究活動の報告のところに述べた通りです。大学などアカデミックな組織に所属する研究者の意見は、ソーシャルメディアなどで（時に発表者本人の意図と切り離されて）拡散されることがあり、その影響力を過小評価しないよう十分注意する必要があります。これら、科学コミュニケーションのありかたについては、私の周りでも、活発な議論が続いています。私たち一人ひとりがしっかりと考えるとともに、一連の事態が収束したところに、次回に活かせる教訓はないか、振り返ることが必要だと思います。

Black Lives Matter 運動は、全米各地でのデモ活動のほか、大学などのアカデミックな環境にも影響を与えています。6月10日には、ShutDownAcademia や ShutDownSTEM といった標語を掲げ、（コロナ対応などの緊急性を要するもの以外の）研究活動を一時停止し、高等教育機関における人種（やマイノリティ）差別について考える取り組みが行われました。博論審査を延期した学生もいたようです。これらをうけて、留学先の学科でもタウンホールミーティングなどでのディスカッションに加え、読書会が発足しました。私もこれに参加し、いま起きている問題やその歴史的経緯について、同僚と一緒に理解を深めているところです。



© Yosuke Tanigawa 2020

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)で提供されています。

ただし、写真や図表はこの限りではありません。

私が研究に取り組んでいる人類遺伝学も、人種差別の歴史とは無縁であったとはいえな
いようです。たとえば、おもに20世紀の前半にはびこった優生学は、当時の遺伝学研究に少な
からず影響を受けていたことが指摘されています。これに基づいて行われた人種隔離政策など
に関する反省から、優生学はタブーとなりましたが、現代においても、「人種による違いは遺
伝学やDNAによっても支持されている」というような**科学的に正しくない認識**や、政治的な主
張に科学を利用しようとする試みなどは、依然としてみられるのではないかと懸念されていま
す。科学者の側も、このような状況を憂慮した声明を発表しています。たとえば、アメリカ人
類遺伝学会が2018年に発表した声明には次のようなことが書かれています（日本語訳をつけま
した。誤訳があれば、それは私の責任です）。

- 遺伝学は、人類を生物学的に明確に異なったグループにわけるとは不可能であるというこ
とを、示している。
“Genetics demonstrates that humans cannot be divided into biologically distinct subcategories”
- ほとんどの、ヒトの遺伝学的な変異のパターンは、勾配のように連続して存在し、そのため、
人類集団を隔てる境界を正確にあてがうことはできない。
“Most human genetic variation is distributed as a gradient, so distinct boundaries between
population groups cannot be accurately assigned”
- （これらを考慮すれば）当然、とある人類集団が他の集団よりも優れているというような主張
を、遺伝学的に支持することは不可能である。
“It follows that there can be no genetics-based support for claiming one group as superior to
another”
- 過去10年ほど、各個人の遺伝学的な祖先推定を行う手法が発達した。このような解析は各個人
の祖先をより正確に明らかにし、また、自己識別に基づく人種区分といった曖昧な定義に基づ
く人種といった枠組みを超えて、祖先を探索・議論する新しい方法を提供している。
“The past decade has seen the emergence of strategies for assessing an individual’s genetic
ancestry. Such analyses are providing increasingly accurate ways of helping to define
individuals’ ancestral origins and enabling new ways to explore and discuss ancestries that move
us beyond blunt definitions of self-identified race.”

出典：ASHG Denounces Attempts to Link Genetics and Racial Supremacy. The American Journal
of Human Genetics 103, 636 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.011>

この声明にも示されているように、「人種」というような概念は、主に社会的にかたち
づくられたもので、遺伝学によって示される「境界」のようなものは存在しません。遺伝学研
究で明らかになる遺伝学的多様性を図示するということと、示された多様性の「地図」に境界
をつけて他と区別されたり、それを社会的に用いられている人種などのような概念の裏付けと
して用いたり、あるいは、あるグループと他のグループの優劣を語ったりするような、価値判
断を伴う行為などの間には、飛躍があるということを、科学者も社会の側も認識することが大
切だと思います。コロナウイルスの文脈でも触れましたが、ここでも再度、科学コミュニケー
ションの役割について、考えさせられることとなりました。

生活スタイルは一変しましたが、素晴らしい同僚・友人・環境に恵まれていること、[船井情報科学振興財団](#)からのご支援は変わっておらず、ありがたいです。引き続き頑張ります。



© Yosuke Tanigawa 2020

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際 ライセンス](#)で提供されています。
ただし、写真や図表はこの限りではありません。